

**PARAMETER DES FETTSTOFFWECHSELS BEI DIABETISCHEN  
VORSTADIEN UND MANIFESTEM DIABETES MELLITUS**

von  
**Rainer Wolfrum**  
aus  
Bamberg

1975

1976 # 238



Digitized by the Internet Archive  
in 2026





Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik

der Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Professor Dr. L. Demling

---

# **PARAMETER DES FETTSTOFFWECHSELS BEI DIABETISCHEN VORSTADIEN UND MANIFESTEM DIABETES MELLITUS**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

dem Fachbereich Medizin

der Friedrich-Alexander-Universität

Erlangen-Nürnberg



vorgelegt

von

**Rainer Wolfrum**

aus

**Bamberg**

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin  
der Universität Erlangen-Nürnberg

---

Dekan: Prof. Dr. E. Rügheimer

Referent: Priv.-Doz. Dr. W. Grabner

Korreferent: Prof. Dr. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 22. September 1975



## Inhaltsverzeichnis

|                       |    |
|-----------------------|----|
| Einleitung            | 1  |
| Material und Methoden | 3  |
| Ergebnisse            | 5  |
| Diskussion            | 12 |
| Zusammenfassung       | 23 |
| Literaturverzeichnis  | 25 |



### Einleitung

Das gemeinsame Vorkommen von Fett- und Kohlenhydratstoffwechselstörungen ist seit langem bekannt. Bereits 1799 beschrieb Mariet eine Lipämie bei Diabetes (36). Auch in der Folgezeit wurde den Zusammenhängen zwischen Zucker- und Fettstoffwechsel große Beachtung geschenkt. Die Aufmerksamkeit galt vornehmlich den Gefäßkomplikationen, die sich bei Diabetikern mit Hyperlipidämien häufig schon frühzeitig manifestieren. Dies trifft in besonderem Maße für die diabetische Mikroangiopathie zu, deren Häufigkeit mit der Höhe der Serumlipide zunimmt (48).

Seit 1955 wissen wir, daß die bei Diabetikern auftretenden Hyperlipidämien eine Differenzierung in primäre und sekundäre Formen erfordern (2). Pathogenetisch handelt es sich um zwei verschiedene Krankheitsbilder. Während die primäre Hyperlipidämie genetisch determiniert ist, entsteht die sekundäre Hyperlipidämie als Folge des Insulinmangels.

Die engen Beziehungen zwischen gestörtem Kohlenhydratstoffwechsel und sekundärer Hyperlipidämie konnten auch anhand tierexperimenteller Untersuchungen belegt werden. So ließ sich bei an Ratten experimentell erzeugtem Diabetes eine Erhöhung der Serumlipide nachweisen (42). Auch bei Hunden zeigte sich nach Pan-

kreatektomie ein Anstieg der Cholesterin- und der Neutralfettfraktion (32). Ein klassisches Beispiel für eine sekundäre Hyperlipidämie beim Menschen ist die Erhöhung der Fettsäurekonzentrationen beim ketoazidotischen Coma diabeticum.

In der klinischen Praxis kann die Entscheidung über die jeweils vorliegende Hyperlipidämieform schwierig sein. Da einerseits der Diabetes mellitus Ursache sekundärer Hyperlipidämien ist, andererseits primäre Hyperlipidämien mit Diabetes mellitus einhergehen, stellt sich immer wieder die Frage, wo bei der Kombination beider Krankheitsbilder Ursache und Folge zu sehen ist. Am ehesten gelingt eine Differenzierung, wenn man davon ausgeht, daß sich sekundäre Hyperlipidämien bei optimaler Diabeteseinstellung zurückbilden, primäre Hyperlipidämien dagegen persistieren.

Die Störung des Fettstoffwechsels zeigt sich auch in Form der Adipositas, die bei Diabetikern häufiger auftritt als bei Nichtdiabetikern. So stellten Joslin und Mitarbeiter fest, daß etwa 80 % aller neu entdeckten Altersdiabetiker adipös sind und andererseits die Zuckerkrankheit bei Fettsüchtigen drei- bis viermal häufiger auftritt als bei der Durchschnittsbevölkerung (28). Darüber hinaus läßt sich bei etwa 50 % aller Adipösen eine verminderte Glukosetoleranz nachweisen.

Außerdem ist bekannt, daß sich die diabetische Stoffwechsellage bei Reduktion des Körpergewichtes bessern oder sogar normalisieren läßt, soweit es sich um keinen Insulinmangeldiabetes handelt. Inwieweit eine positive Korrelation zwischen Körpergewicht und Serumlipidspiegel besteht, ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch immer nicht eindeutig geklärt.

In der vorliegenden Arbeit sollte an einem umfangreichen Krankengut geprüft werden, in welcher Häufigkeit Hyperlipidämien bei diabetischen Vorstadien und manifestem Diabetes mellitus vorkommen. Darüber hinaus ergab sich die Frage, ob Beziehungen zwischen Körpergewicht und Parametern des Fettstoffwechsels bestehen. Außerdem sollte untersucht werden, ob Therapieform und Qualität der Diabeteseinstellung bei manifesten Diabetikern einen Einfluß auf die Höhe der Lipidkonzentrationen haben.

#### Material und Methoden

Insgesamt wurden die Krankengeschichten von 1669 Patienten mit diabetischen Vorstadien (latenter und asymptomatischer Diabetes) oder manifestem Diabetes, die sich in der Zeit vom 1.1.1970 bis zum 30.9.1972 in der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen zur stationären Behandlung befanden, ausgewertet. 303 der 1669 Probanden hatten einen latenten oder asymptomatischen, 1366 Patienten einen manifesten Diabetes mellitus.

Folgende Parameter wurden auf Lochkarten übertragen:

1. Relatives Körpergewicht nach Broca,
2. Gesamtlipide im Nüchternserum,
3. Triglyzeride im Nüchternserum,
4. Gesamtcholesterin im Nüchternserum,  
zusätzlich bei manifesten Diabetikern,
5. die Qualität der Diabeteseinstellung und
6. die Therapieform.

Alle Lochkarten wurden mittels einer EDV-Anlage (Siemens) statistisch ausgewertet.

Die Gesamtlipidkonzentrationen waren nach Zöllner und Kirsch (51), die Triglyzeride enzymatisch nach Eggstein und Kreutz (17), das Gesamtcholesterin nach Liebermann und Burchart (33) bestimmt worden.

Als pathologisch galten Gesamtlipidkonzentrationen von mehr als 900 mg/100 ml, Triglyzeridwerte von mehr als 180 mg/100 ml und Gesamtcholesterinspiegel von mehr als 260 mg/100 ml. Diese Grenzwerte wurden deshalb gewählt, weil nach allgemeiner Auffassung darüberliegenden Lipidkonzentrationen dem Risikobereich zugeordnet werden müssen.

Die Beurteilung der Diabeteseinstellung bei den Patienten mit manifestem Diabetes mellitus erfolgte nach den in Tab. 1 angegebenen Kriterien.

Tab. 1: Kriterien der Einstellungsqualität von Diabetikern

|             | Blutzuckerkonzentration mg/100 ml |             |             | Urinzuckerausscheidung<br>(g/24 Std.) |
|-------------|-----------------------------------|-------------|-------------|---------------------------------------|
|             | nüchtern                          | 1 Std. p.p. | 2 Std. p.p. |                                       |
| sehr gut    | 130                               | 170         | 150         | -                                     |
| gut         | 160                               | 200         | 180         | bis 5                                 |
| ausreichend | 180                               | 220         | 200         | bis 10 - 20                           |
| mäßig       | 250                               | 300         | 280         | bis 30 - 40                           |
| schlecht    | > 250                             | > 300       | > 280       | über 40                               |

## Ergebnisse

### 1. Serumlipide

#### a) Diabetische Vorstadien (latenter und asymptomatischer Diabetes mellitus)

Von den insgesamt 303 Patienten mit asymptomatischem Diabetes mellitus hatten 33,8 % erhöhte, 66,2 % normale Gesamtlipidkonzentrationen.

Eine ähnliche Verteilung ergab sich bei der Bestimmung des Gesamtcholesterins, das bei 35,3 % der Probanden erhöht war, bei 64,7 % im Bereich der Norm lag.

Die Neutralfettwerte waren bei 50 % der Patienten erhöht, bei 50 % normal (Abb. 1)

#### b) Manifester Diabetes mellitus

Von den insgesamt 1366 Patienten mit manifestem Diabetes mellitus hatten 32,1 % erhöhte, 67,9 % im Normbereich liegende Gesamtlipidkonzentrationen.

Die Auswertung des Gesamtcholesterins ergab bei 28,7 % der Patienten erhöhte, bei 71,3 % normale Werte.

Auffallend hoch war der Anteil pathologischer Neutralfettwerte. So hatten 66,4 % der Probanden erhöhte und nur 33,6 % normale Neutralfettspiegel (Abb. 1).

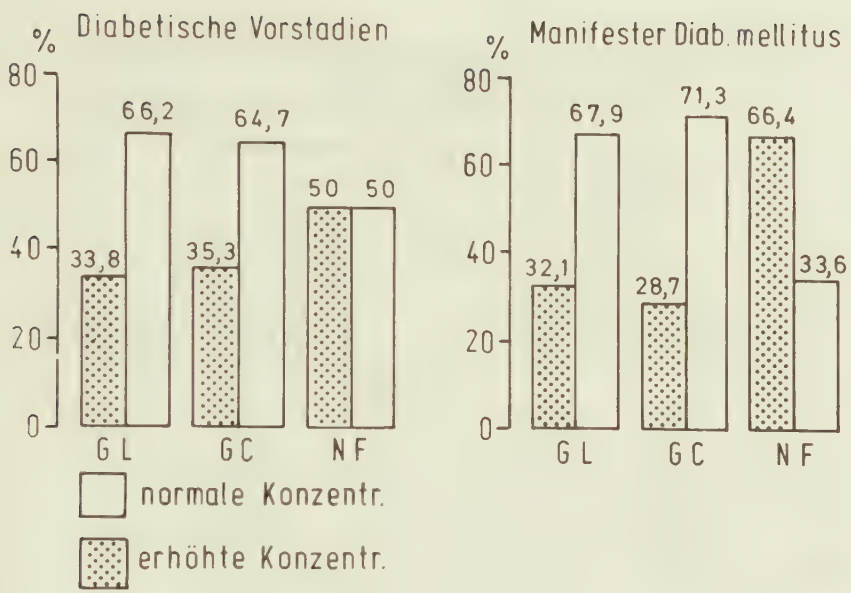


Abb. 1:

Prozentuale Häufigkeit normaler und erhöhter Serumlipidkonzentrationen bei Patienten mit diabetischen Vorstadien (n = 303) und Patienten mit manifestem Diabetes mellitus (n = 1366).

GL = Gesamtlipide, GC = Gesamtcholesterin, NF = Neutralfette

## 2. Körpergewicht

### a) Diabetische Vorstadien (latenter und asymptomatischer Diabetes mellitus)

34,9 % der 303 Patienten mit diabetischen Vorstadien hatten ein Normal- oder Idealgewicht, 65,1 % ein Übergewicht (Abb. 2).

b) Manifester Diabetes mellitus

33,3 % der 1366 manifesten Diabetiker waren normal- oder idealgewichtig, 66,7 % wiesen ein Übergewicht auf (Abb. 2).

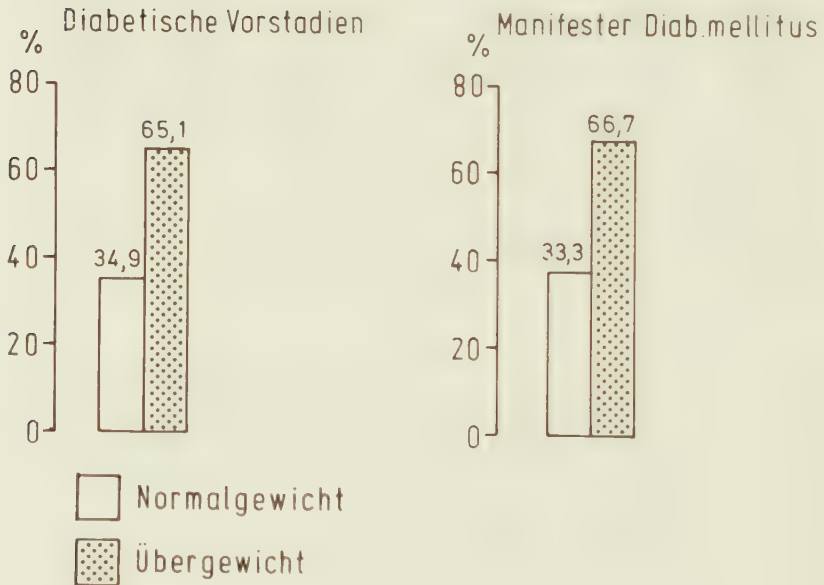


Abb. 2:

Prozentuale Anteile normal- und übergewichtiger Patienten mit diabetischen Vorstadien ( $n = 303$ ) und mit manifestem Diabetes mellitus ( $n = 1366$ ).

### 3. Körpergewicht und Serumlipide

#### a) Diabetische Vorstadien (latenter und asymptomatischer Diabetes mellitus)

Von den normal- und idealgewichtigen Patienten mit diabetischen Vorstadien hatten 17,2 % erhöhte Gesamtlipidkonzentrationen, von den Übergewichtigen dieser Gruppe bereits 36 % pathologische Werte.

Die Berechnung des Gesamtcholesterins ergab sowohl bei den Normal- und Ideal- als auch bei den Übergewichtigen in 40 % erhöhte Konzentrationen.

Die Auswertung der Neutralfette ergab bei 60 % der Normal- und Idealgewichtigen und bei 50 % der Übergewichtigen erhöhte Werte (Abb. 3).

#### b) Manifester Diabetes mellitus

13,4 % der Patienten mit Normal- und Idealgewicht und 38,7 % der Übergewichtigen hatten erhöhte Gesamtlipidkonzentrationen.

Die Cholesterinspiegel waren bei 27,6 % der Normal- und Idealgewichtigen und bei 35,4 % der Übergewichtigen erhöht.

Die statistische Auswertung der Neutralfettkonzentrationen ergab bei 37,5 % der Normal- und Idealgewichtigen und bei 73 % der Übergewichtigen erhöhte Werte (Abb. 3).

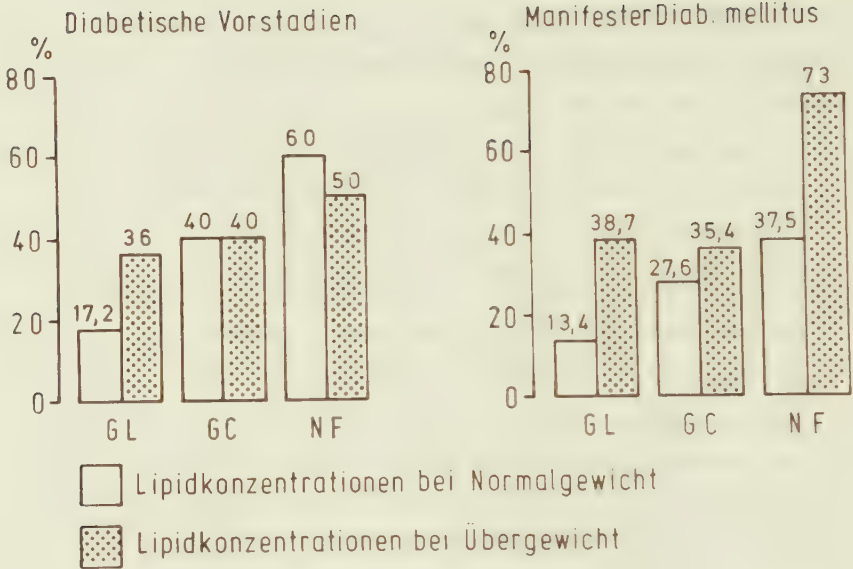


Abb. 3:

Prozentuale Häufigkeit erhöhter Lipidkonzentrationen bei normalgewichtigen und übergewichtigen Patienten mit diabetischen Vorstadien (n = 303) sowie bei normalgewichtigen und übergewichtigen Patienten mit manifestem Diabetes mellitus (n = 1366).

GL = Gesamtlipide, GC = Gesamtcholesterin, NF = Neutralfette

#### 4. Therapieform und Lipidlipide bei manifestem Diabetes mellitus

58,4 % der Patienten mit manifestem Diabetes mellitus waren allein mit Diät, 23,4 % mit Diät und oralen Antidiabetika (Sulfonylharnstoffe und Biguanide) und

18,3 % mit Diät und Insulin eingestellt.

Unter Berücksichtigung der genannten Therapieformen ließen sich bei den mit Diät eingestellten Probanden in 30,6 %, bei den mit Diät und oralen Antidiabetika Behandelten in 33,7 % und bei den insulinbedürftigen Patienten in 37 % erhöhte Gesamtlipidkonzentrationen nachweisen.

Die Neutralfettwerte lagen bei den diätetisch Behandelten in 64,6 %, bei den Patienten, die Diät und orale Antidiabetika erhielten, in 71,3 % und bei den insulinpflichtigen Patienten in 66,7 % im pathologischen Bereich.

Das Gesamtcholesterin war in 31,6 % der mit Diät eingestellten Patienten, in 26 % der mit Diät und oralen Antidiabetika Behandelten und in 24,3 % der insulinpflichtigen Patienten erhöht (Abb. 4).

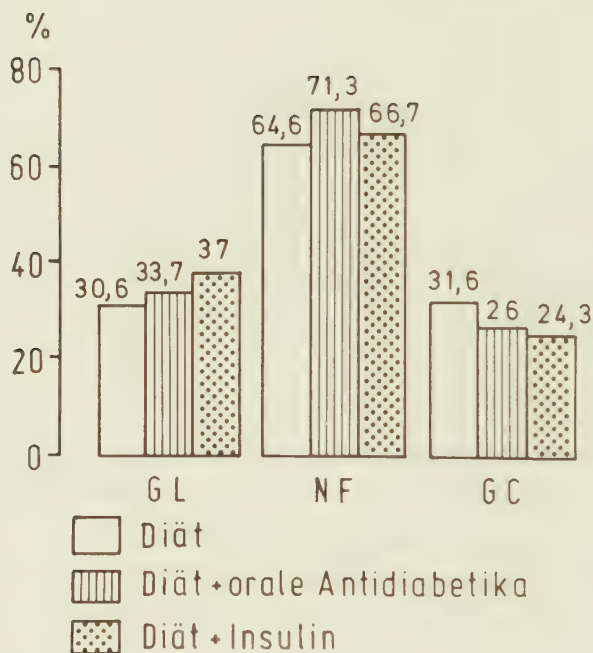


Abb. 4:

Prozentuale Häufigkeit erhöhter Serumlipidkonzentrationen bei a) mit Diät allein, b) mit Diät und oralen Antidiabetika und c) mit Diät und Insulin eingestellten Diabetikern.

GL = Gesamtlipide, GC = Gesamtcholesterin, NF = Neutralfette.

## 5. Einstellungsqualität und Serumlipide bei manifestem Diabetes mellitus

Vergleicht man die sehr gut und gut eingestellten Diabetiker mit ausreichend, mäßig und schlecht eingestellten Patienten, so ergeben sich für die verschiedenen Lipidparameter folgende Befunde:

Patienten mit sehr guter und guter Einstellung hatten in 30,3 %, solche mit ausreichender, mäßiger und schlechter Einstellung in 33,7 % erhöhte Gesamtlipidkonzentrationen.

Die Neutralfettspiegel waren bei sehr gut und gut eingestellten Patienten in 74,4 %, bei ausreichend mäßig und schlecht eingestellten Probanden in 59,3 % erhöht.

Eine Erhöhung des Gesamtcholesterins lag bei 26,3 % der sehr gut und gut eingestellten Patienten und bei 25,4 % der ausreichend, mäßig und schlecht eingestellten Patienten vor (Abb. 5).

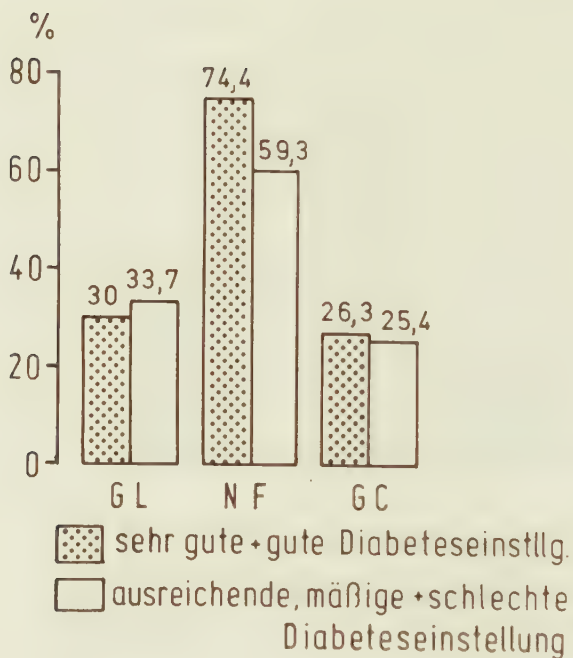


Abb. 5:

Prozentuale Häufigkeit erhöhter Serumlipide bei sehr gut und gut sowie bei ausreichend, mäßig und schlecht eingestellten Diabetikern.

GL = Gesamtlipide, GC = Gesamtcholesterin, NF = Neutralfette

## Diskussion

Das Studium der bei Diabetikern bekannten Beziehungen zwischen Kohlenhydratstoffwechsel und Fettstoffwechsel erhielt in den 50er Jahren durch verbesserte Methoden der Fettanalytik neue Impulse. Dies zeigt sich an der Fülle der seither vorgelegten Publikationen (1, 2, 3, 5, 16, 19, 24, 25, 34, 38, 45, 49, 50).

In der vorliegenden Arbeit sollte nun untersucht werden, in welcher Häufigkeit Hyperlipidämien bei diabetischen Vorstadien und manifestem Diabetes mellitus vorkommen. Darüber hinaus ergab sich die Frage, ob Unterschiede in der Höhe der Fettkonzentration zwischen Patienten mit latentem und asymptomatischem Diabetes einerseits und solchen mit manifester Zuckerkrankheit andererseits bestehen. Da bekannt ist, daß die Lipidkonzentrationen bei Übergewichtigen häufiger pathologisch sind als bei Normalgewichtigen, wurden auch die Korrelationen zwischen Körpergewicht und Lipidspiegel in die Untersuchung mit einbezogen. Dies ist deshalb von Bedeutung, da der prozentuale Anteil der Übergewichtigen bei Diabetikern besonders hoch ist. Zudem ergab sich die Frage, ob auch Therapieform und Einstellungsqualität bei manifest Erkrankten einen Einfluß auf die verschiedenen Parameter des Fettstoffwechsels haben.

Wie die vorgelegten Untersuchungen zeigten, waren die Gesamtlipide sowohl bei den Patienten mit diabetischen Vorstadien als auch bei denen mit manifestem Diabetes

mellitus in etwa einem Drittel der Fälle erhöht. Pathologische Cholesterinkonzentrationen wurden bei diabetischen Vorstadien etwas häufiger gefunden (35,3 %) als bei manifestem Diabetes (28,7 %). Dagegen waren die Neutralfettwerte bei Patienten mit Vorstadien der Zuckerkrankheit in einem geringeren Prozentsatz (50 %) als bei manifesten Diabetikern (66,4 %) erhöht. Da die Bestimmung der zuerst genannten Gesamtlipidkonzentrationen für die Hyperlipidämiediagnostik nur von untergeordneter Bedeutung ist, sollen im folgenden allein die Cholesterin- und Neutralfettkonzentrationen mit denen anderer Autoren verglichen werden.

Nach Untersuchungen von Sailer und Mitarbeitern (45) haben Patienten mit Diabetes mellitus nur selten Hypercholesterinämien. So betrug der bei 5496 Diabetikern (Kinder und Erwachsene) gemessene mittlere Cholesterinspiegel 214 mg/100 ml. Hunt fand bei 2200 ausgewählten Diabetikern einen über 400 mg/100 ml erhöhten Cholesterinspiegel in nur 4 % seiner Fälle (26). Braunsteiner und Mitarbeiter, die ihre Patienten nach der jeweiligen Behandlungsform in verschiedene Gruppen einteilten, stellten im Vergleich zu Gesunden um 10 % höhere Cholesterinwerte fest (11). Tarnowski fand bei Patienten mit unkompliziertem Diabetes mellitus sogar niedrigere Cholesterinspiegel als bei Normalpersonen (48). Auch Untersuchungen von anderen Autoren wie Keiding et al., (29) , Dine et al. (14), Lowy et al. (34)

und New et al. (39) ergaben bei jugendlichen und Erwachsenenendiabetikern zumeist nur geringfügig erhöhte Cholesterinkonzentrationen.

Über den Vergleich von Serumlipiden bei Patienten mit diabetischen Vorstadien und solchen mit manifester Erkrankung ist nur wenig bekannt. Beide hier untersuchten Populationen zeichnen sich gegenüber den Befunden anderer Untersucher durch den wesentlich höheren Anteil an Hypercholesterinämien aus. Dies resultiert im Vergleich zu anderen Autoren in erster Linie aus dem mit 260 mg/100 ml festgesetzten oberen Grenzwert, oberhalb dessen eine Hypercholesterinämie angenommen wurde. Am ehesten sind die vorgelegten Resultate mit denen von Klör et al. vergleichbar, die bei 27 % ihrer Diabetiker Cholesterinerhöhungen fanden (30). Ihr oberer Grenzwert lag mit 250 mg/100 ml sogar noch unter dem hier gewählten.

Wenn auch die Frage pathologischer Cholesterinkonzentrationen noch immer umstritten ist, müssen die Werte von 250 mg/100 ml bis 300 mg/100 ml zumindest dem Risikobereich zugeordnet werden. Daß Konzentrationen über 300 mg/100 ml als pathologisch anzusehen sind, bedarf heute keiner weiteren Diskussion.

Von zahlreichen Autoren wie Man and Peters (35), Harris et al. (21), Hirsch et al. (24), Albrink et Man (5), Adlersberg und Eisler (1), Dole (15), Bradly et al. (10), Albrink et al. (4), Morris et al. (36) konnte beobachtet werden, daß die Triglyzeride bei Diabetikern häufiger erhöht sind als andere Lipidfraktionen. Braunsteiner

und Mitarbeiter fanden bei ihren Patienten in Abhängigkeit von der Therapieform um 40 - 60 % höhere Triglyzeridspiegel als bei Normalpersonen (11). Tarowski stellte bei Diabetikern mittlere Neutralfettkonzentrationen von 310 mg/100 ml, bei sog. Stoffwechselgesunden solche von 231 mg/100 ml fest (48). Unsere eigenen Resultate sind vor allem mit denen von Klör et al. vergleichbar, die in ihrem Krankengut in 49 % der Fälle eine Hypertriglyzeridämie nachweisen konnten (30).

Der Tatbestand, daß bei Diabetikern vor allem die Triglyzeride und weniger das Cholesterin erhöht sind, läßt sich durch eine Vermehrung der Lipoproteide sehr niederer Dichte erklären, die durch einen hohen Triglyzerid- und niedrigen Cholesterinanteil charakterisiert sind (45).

Eine Hypertriglyzeridämie kann entweder durch eine vermehrte Bildung oder durch einen verminderten Abtransport aus dem Plasma bedingt sein. Pathogenetisch kommen für die Vermehrung der Triglyzeride im Plasma zwei Möglichkeiten in Betracht. Eine solche Möglichkeit ist die exogene Hyperlipidämie (Typ I nach Fredrickson). Hier steht eine Vermehrung der Chylomikronen, deren Ursache ein Mangel an Lipoproteinlipase ist, im Vordergrund. Diese Störung läßt sich jedoch unter Insulineinwirkung beseitigen. Auch die Hemmung des insulinabhängigen Glukosestoffwechsels der Fettzellen ist zumindest eine Teilursache der Triglyzeridverwertungs-

störung. So ist bekannt, daß Glukose zur Bildung von alpha-Glyzerophosphat erforderlich ist. Ohne dieses Substrat für die Lipogenese ist keine ausreichende Triglyzeridspeicherung in der Fettzelle möglich.

Bei länger andauerndem Insulinmangel besteht jedoch die Abnahme der Lipoproteinlipaseaktivität im Vordergrund, die mit der Störung des Chylomikronenstoffwechsels korreliert (46). Eine weitere Ursache erhöhter Neutralfettkonzentrationen ist die endogene Hypertriglyzeridämie Typ IV nach Fredrickson, die vermutlich durch einen gestörten Abtransport der Lipoproteide aus dem Plasma bedingt ist, dessen Ursache jedoch bis heute noch nicht endgültig geklärt werden konnte. Als weitgehend gesichert gilt, daß hier kein Mangel an Lipoproteinlipaseaktivität vorliegt (44).

Wie die vorliegenden Untersuchungen zeigten, waren sowohl 2/3 der latenten und asymptomatischen als auch 2/3 der manifesten Diabetiker übergewichtig.

Ohne eine Differenzierung in Vorstadien und manifeste Erkrankung vorzunehmen, fand Külz in seinem Krankengut in 37,5 % der Fälle ein Körpergewicht von mehr als 80 kg, in 16,4 % ein Gewicht von mehr als 90 kg und in 6,3 % ein solches von mehr als 100 kg (31). Auch Joslin und Mitarbeiter stellten fest, daß etwa 80 % der Altersdiabetiker adipös waren und etwa 50 % aller Adipösen eine verminderte Glukosetoleranz aufwiesen (28).

Paullin und Sauls beobachteten bereits 1922 bei 58 %

(40) und John 1929 bei 65 % der Fettsüchtigen (27) eine Einschränkung der Glukosetoleranz.

Die hier aufgeführten Zusammenhänge zwischen Diabetes mellitus und Fettsucht lassen an eine kausale Beziehung denken. Aber erst in jüngerer Zeit haben Untersuchungen über die Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels bei Fettsucht zu neueren Erkenntnissen geführt. So darf als weitgehend gesichert gelten, daß die Fettsucht nicht Folge des Diabetes, sondern ein wesentlicher ursächlicher Faktor der Zuckerkrankheit ist (20). Dies zeigt unter anderem die Beobachtung, daß durch Gewichtsreduktion ein vorher manifester Diabetes ins asymptotische oder latente Stadium zurückkehren kann (18), ein diabetisches Vorstadium nach Verminderung des Körpergewichtes häufig nicht mehr nachweisbar ist.

Das immunologisch meßbare Insulin ist bei adipösen Diabetikern gegenüber normalgewichtigen Gesunden in vielen Fällen bereits nüchtern, zumindest aber nach oraler oder intravenöser Glukosebelastung erhöht (37, 41). Die Ursache der Hyperinsulinämie ist noch immer unklar. Möglicherweise besteht beim Übergewichtigen eine partielle Resistenz der Muskulatur gegenüber Insulin. Diese Resistenz des Muskelgewebes könnte den Glukoseabfluß aus dem Blut vermindern und dadurch konsekutiv eine verstärkte Insulinsekretion induzieren. Nach Björntorp (8) würde die entstehende Hyperinsulinämie zu einer gesteigerten Glukoseaufnahme des Fettge-

webes und damit sekundär über eine vermehrte Triplyzerideinlagerung zu einer Hypertrophie der Fettzellen führen.

Mit dieser Arbeitshypothese ist jedoch nicht zu erklären, daß sich die Hyperinsulinämie nach erfolgreicher Gewichtsreduktion normalisiert. Die verstärkte Insulinsekretion scheint deshalb eher durch die Fettsucht bedingt als umgekehrt (7). Der erhöhte Insulinbedarf Fettsüchtiger scheint also mehrere Gründe zu haben. Zu nennen sind die gesteigerte Insulinsekretion infolge vermehrter Nahrungsaufnahme, eine Erhöhung der freien Fettsäuren, die vom Muskel infolge der partiellen Insulinresistenz der Glukose als freie Energiequelle vorgezogen werden, und eine zur Versorgung des hypertrophen Fettgewebes kompensatorisch gesteigerte Insulinsekretion (7). So weisen auch die Untersuchungen von Daweke und Mitarbeitern darauf hin, daß die Höhe des Insulinspiegels mit der Höhe des Körpergewichts korreliert (12, 13).

Aufgrund der Mehrsekretion von Insulin kann zwar zunächst noch ein normaler Kohlenhydratstoffwechsel gewährleistet werden, der akute Mehrbedarf an Insulin kann jedoch einige Zeit nach Glukoseaufnahme bei einer Reihe von Adipösen nicht mehr gedeckt werden, so daß eine diabetische Stoffwechsellage beim Glukosetoleranztest resultiert (20).

Im Gegensatz zu Sailer und Mitarbeitern (43) konnten bei den hier untersuchten übergewichtigen manifesten

Diabetikern etwas häufiger Hypercholesterinämien festgestellt werden als bei normalgewichtigen Zuckerkranken (35,4 % gegenüber 27,6 %). Für Patienten mit diabetischen Vorstadien stimmen die Ergebnisse mit denen von Sailer et al. überein (43), der bei seinem Patientengut keine Korrelation zwischen Körpergewicht und der Höhe des Cholesterinspiegels finden konnte.

Die Triglyzeridkonzentrationen zeigten bei verschiedenen Autoren eine Beziehung zum Ausmaß des Übergewichtes. Dies gilt sowohl für Nichtdiabetiker als auch für Diabetiker. So fanden Braunsteiner und Mitarbeiter bei Patienten mit normaler Glukosetoleranz einen Anstieg der Triglyzeride um 8 mg/100 ml pro 10 kg Übergewicht, bei Tolbutamidbehandelten um 28 mg/10 kg Übergewicht und bei Insulinbehandelten um 39 mg/10 kg Übergewicht. Zu ähnlichen Resultaten kamen Sailer und Mitarbeiter (43) in einer anderen Studie. Auch unsere Untersuchungen haben gezeigt, daß manifeste Diabetiker mit Übergewicht häufiger Hypertriglyzeridämien aufweisen als solche mit Normalgewicht (73 % gegenüber 37,5 %).

Die Erhöhung des Triglyzeridspiegels bei Adipositas ist wahrscheinlich auf die Eigenschaft der hypertrophen Fettzelle zurückzuführen, vermehrt Fettsäuren zu bilden, wodurch es zur Hyperlipidazidämie kommt. Normalerweise werden 2/3 der von der Leber aus dem Blut extrahierten freien Fettsäuren in Ketonkörper umgewandelt bzw. zu  $\text{CO}_2$  oxidiert, der Rest mit alpha-Glyzerophosphat zu Triglyzeriden verestert. Bei Adipositas ist wegen des erhöh-

ten Angebotes an freien Fettsäuren die Veresterung zu Triglyzeriden erhöht; kommt noch eine Glukosetoleranzstörung hinzu, so wird der Triglyzeridspiegel weiter erhöht (40).

Wie anhand des untersuchten Krankengutes gezeigt wurde, waren ca. 60 % aller manifesten Diabetiker allein mit Diät, weitere 25 % mit Diät und oralen Antidiabetika und 15 % mit Diät und Insulin eingestellt. Unter den Probanden befanden sich allerdings keine Jugendlichen. Bezieht man jugendliche Diabetiker mit ein, so lassen sich nach Heisig die manifesten Diabetiker zu je einem Drittel mit Diät, Diät und oralen Antidiabetika und Diät und Insulin behandeln (23). Das von Hausmann und Mitarbeitern untersuchte Kollektiv, das zu 13,8 % diätetisch, zu 67,2 % mit Tabletten und zu 19 % mit Insulin eingestellt war (22), zeigt, daß der prozentuale Anteil der allein mit Diät behandelten Patienten sehr gering war; sicher ein Zeichen der fehlenden Einsicht zahlreicher Diabetiker in die therapeutische Notwendigkeit diätetischer Maßnahmen. Ein Einfluß der Therapieform auf die Höhe der Lipidfraktionen konnte aufgrund unserer Untersuchungen nicht festgestellt werden. Ähnliche Befunde erhoben Hausmann und Mitarbeiter (22). Die neuerdings häufiger durchgeführte Therapie mit Biguaniden hat allerdings gezeigt, daß die Cholesterin- und Neutralfettspiegel unter einer solchen Behandlung geringgradig gesenkt werden können (7).

Braunsteiner und Mitarbeiter konnten eine Abhängigkeit der Triglyzeridkonzentrationen von der Diabetestherapie feststellen. Wie schon erwähnt, fanden sie bei Patienten mit normaler Glukosetoleranz einen Anstieg der Triglyzeride um 8 mg %/10 kg Übergewicht, bei Tolbutamid-behandelten um 28 mg %/10 kg Übergewicht und bei Insulinbehandelten um 39 mg %/10 kg Übergewicht. Auch ein um 10 % höheres Gesamtcholesterin als bei einem gesunden Vergleichskollektiv wurde bei allen insulinbehandelten Diabetikern gefunden (11).

Die Einstellungsqualität unserer manifesten Diabetiker wies keine direkte Beziehung zur Höhe der Serumlipide auf. Der Cholesterinspiegel lag unabhängig von der Güte der Einstellung etwa gleich häufig im pathologischen Bereich (25 %). Die Triglyzeridkonzentrationen waren bei sehr gut und gut eingestellten Patienten sogar etwas häufiger pathologisch als bei ausreichend, mäßig und schlecht eingestellten Diabetikern. Schon Elix (9) und Harris (21) et al. konnten zwischen der Höhe der Blutzuckerspiegel und der Höhe der Plasmalipide keine festen Beziehungen finden. Dagegen soll bei Normalpersonen eine Korrelation zwischen Nüchternblutzucker und Triglyzeridspiegel bestehen (6). Sailer und Mitarbeiter konnten zeigen, daß bei Diabetikern zwar die Umsatzrate der freien Fettsäuren erhöht ist, die Konzentration der freien Fettsäuren bzw. ihre Umsatzrate im Plasma aber nicht zum Einbau in die Plasmatriglyzeride korreliert, wohl hingegen bei Normalpersonen (44). Später stellten die gleichen Autoren fest, daß bei insulinbedürftigen Diabetikern bei einem

Blutzuckerspiegel von 200 - 250 mg/100 ml der Einbau von freien Fettsäuren in Plasma-Triglyzeride am höchsten ist, sowohl absolut als auch in Beziehung zum Fettsäurespiegel (44). Bei höheren und niedrigeren Blutzuckerwerten nimmt die Veresterung der freien Fettsäuren zu Plasma-Triglyzeriden in der Leber ab. Als Ursache könnte eine zu geringe Bereitstellung von alpha-Glyzerophosphat infragekommen, die wiederum auf einen Mangel an Präcursor bei Hyperglykämie bzw. herabgesetzter Glukoseverwertung durch Insulinmangel beruht (46).

Die in unserem Krankengut bei sehr gut und gut eingestellten Diabetikern etwas häufiger als bei ausreichend, mäßig und schlecht eingestellten Patienten auftretenden Hypertriglyzeridämien lassen außerdem an einen bei Diabetikern hohen Prozentsatz primärer, genetisch determinierter Hyperlipidämien denken. Zur Unterscheidung von primären und sekundären Hyperlipidämien kann als Faustregel gelten, daß bei Idealgewicht und optimaler Diabeteseinstellung eine weiterbestehende Hyperlipidämie als primär anzusehen ist (47). Nach unserer Auffassung scheinen primäre Hyperlipidämien bei Diabetikern mindestens ebenso häufig vorzukommen wie sekundäre Formen. Zur sicheren Differenzierung der Hyperlipidämieform sind allerdings Familienanamnesen und Stoffwechseluntersuchungen von Familienangehörigen der Diabetiker nicht zu umgehen. Wegen des gehäuften und verfrühten Auftretens der Arteriosklerose bei den Typen II, III und IV der primären

Hyperlipidämien ist eine zusätzliche, am jeweiligen Hyperlipidämie-Typ orientierte Behandlung der betroffenen Diabetiker unerlässlich.

### Zusammenfassung

Bei einem Kollektiv von 1669 Diabetikern (303 mit diabetischen Vorstadien und 1366 mit manifestem Diabetes mellitus), wurden die Lipidparameter (Gesamtlipide, Neutralfette und Cholesterin), das relative Körpergewicht, bei manifest Erkrankten zusätzlich die Therapieform (Diät, orale Antidiabetika, Insulin) und die Güte der Einstellung anhand der Krankengeschichten überprüft und Korrelationsstudien zwischen den genannten Parametern durchgeführt.

Sowohl bei Patienten mit diabetischen Vorstadien als auch bei manifesten Diabetikern ergab sich eine eindeutige Korrelation hinsichtlich der Höhe der Triglyzeridkonzentration und dem Ausmaß des relativen Körpergewichts. Keine Korrelation bestand dagegen zwischen Gesamtlipid-, bzw. Cholesterinkonzentration und relativem Körpergewicht.

Insulinbehandelte Diabetiker hatten ebenso häufig Fettstoffwechselstörungen wie Patienten, die mit Diät und oralen Antidiabetika behandelt worden waren.

Auch zwischen der Güte der Diabeteseinstellung und der Höhe der Serumlipidkonzentrationen konnte bei manifesten Diabetikern keine feste Beziehung ermittelt werden.

Die Ergebnisse der vorgelegten Studie weisen darauf hin, daß sowohl bei diabetischen Vorstadien als auch bei manifestem Diabetes mellitus stets nach Hyperlipidämien gesucht werden sollte.

Primäre Hyperlipidämien scheinen beim Diabetes mellitus mindestens ebenso häufig vorzukommen wie sekundäre Hyperlipidämien. Zur Differenzierung dieser beiden Formen müßte zunächst eine optimale Diabeteseinstellung angestrebt werden. Bleiben die Lipidkonzentrationen trotz guter Einstellungsqualität weiterhin erhöht, muß an die Möglichkeit einer primären Hyperlipidämie gedacht werden, die neben der Diabetesbehandlung einer konsequenten zusätzlichen Therapie bedarf. Selbstverständlich muß bei gegebenem Verdacht auf eine primäre Hyperlipidämie auch nach Fettstoffwechselstörungen bei den Familienangehörigen der betroffenen Patienten gesucht werden, um einer frühzeitigen Arterioskleroseentwicklung vorzubeugen.

Literaturverzeichnis

1. Adlersberg, D., and L. Eisler:  
Circulating lipids in diabetes mellitus.  
J. Amer. med. Ass. 170 (1959), 1261 - 1265
2. Adlersberg, D., and C.J. Wang:  
Syndrome of idiopathic hyperlipemia, mild  
diabetes mellitus and severe vascular damage.  
Diabetes 4 (1955), 210
3. Albrink, M.J., and P.C. Davidson:  
Impaired glucose tolerance in patients with  
hypertriglyceridemia.  
J. Lab. Clin. 67 (1966), 573
4. Albrink, M.J., P.H. Laviets, and E.B. Man:  
Vascular disease and serum lipids in diabetes  
mellitus. Observations over thirty years (1931-1961).  
Ann. Int. Med. 58 (1963), 305
5. Albrink, M.J., and E.B. Man:  
Serum triglycerides in health and diabetes.  
Diabetes 7 (1958), 194 - 199
6. Albrink, M.J., and J.W. Meigs:  
Interrelationship between skinfold, thickness,  
serum lipids and blood sugar in normal men.  
Amer. J. clin. Nutr. 15 (1964), 255
7. Bähler, M.:  
Diabetes mellitus und Adipositas:  
Monotherapie mit Biguaniden.  
SMW 103 (1973), 641 - 645
8. Bjorntorp, P.:  
Diagnose und Behandlung der Adipositas.  
Praxis 60 (1971), 698

9. Elix, G.:  
Studies on diabetic lipemia.  
II. General remarks on the diabetes studied.  
Acta med. Scand. 64 (1926 ), 175
10. Bradley, R.F., R. Eccles, and A.E. Freelender:  
Hyperlipemia as an early manifestation of diabetes mellitus (abstract).  
Program for the 21st Annual Meeting of the American Diabetes Ass., June 25, 1961
11. Braunsteiner, H., S. Sailer und F. Sandhofer:  
Plasmalipide bei Patienten mit Diabetes mellitus.  
Klin. Wschr. 44 (1966), 116 - 119
12. Daweke, H., H. van Landeghem, I. Bach, H. Zimmermann und A. Breitbach:  
Bestimmung der insulinähnlichen Aktivität und der physiologischen Insulinreserve bei schwerer Adipositas.  
Klin. Wschr. 43 (1965), 185 - 190
13. Daweke, H., H. van Landeghem, W. Winkelmann, I. Bach:  
Der Einfluß der Adipositas auf die insulinähnliche Aktivität und physiologische Insulinreserve beim Altersdiabetes.  
Klin. Wschr. 43 (1965), 190 - 196
14. Dine, M.S., R.L. Jackson, B.J. Bornong:  
Serum cholesterol in juvenile diabetes.  
Serial determinations in cases of recent onset.  
Diabetes 2 (1953), 206
15. Dole, V.P.:  
A relation between non-esterified fatty acids in plasma and the metabolism of glucose.  
J. clin. Invest. 35 (1956), 150

16. Eggstein, M.:  
Diabetes und Fett.  
Med. Welt 14 (1967), 843 - 851
  
17. Eggstein, M., F.H. Kreutz:  
Eine neue Bestimmung der Neutralfette im  
Blutserum und Gewebe.  
Klin. Wschr. 44 (1966), 262 - 267
  
18. Fankhäuser, S.:  
Zur Indikation und praktischen Verwendung  
der oralen Antidiabetika.  
Schweiz. med. Wschr. 102 (1972), 856 - 859
  
19. Garland, P.B., E.A. Newsholme and P.J. Randle:  
Regulation of glucose uptake by muscle.  
Biochem. J. 93 (1964), 665
  
20. Gries, F.A., H. Daweke, H. Liebermeister:  
Diabetes mellitus bei Fettsucht.  
Kongreßverhandlungen der deutschen Gesellschaft  
für Innere Medizin 76 (1970), 51 - 66
  
21. Harris, L.V.D., M.J. Albrink, W.F. van Eck,  
E.B. Man, and J.P. Peters:  
Serumlipids in diabetic acidosis.  
Metabolism 2 (1952), 120
  
22. Hausmann, L., M. Kirstein, J. Heyn, P. Zöfel,  
D. Voss, H. Kaffarnik:  
Verhalten von Lipiden und Metaboliten des Fett-  
bzw. Glucosestoffwechsels im Plasma von Diabe-  
tikern bei Behandlung mit Diät, oralen Antidia-  
betika und Insulin.  
Kongreßverhandlungen der deutschen Gesellschaft  
für Innere Medizin 77 (1971), 621 - 624
  
23. Heisig, N.:  
Die orale Diabetestherapie.  
Der Internist 4 (1964), 140 - 145

24. Hirsch, E.F., B.H. Phibbs, and L. Carbonoro:  
Parallel relation of hyperglycemia and hyper-  
lipemia (esterfied fatty acids) in diabetes.  
Arch. Int. Med. 91 (1953), 106 - 117
  
25. Hundley, J.M.:  
Diabetes-overweight: U.S. problems.  
J. Am. Diet. Ass. 32 (1956), 418 - 419
  
26. Hunt, E.: Joslin, E.P., H.F. Root, P. White,  
A. Marble, and C.C. Bailey:  
The treatment of diabetes mellitus.  
Lea and Febiger, Philadelphia 1948
  
27. John, E.S.:  
A summary of the findings in 1100 glucose  
tolerance estimations.  
Endocrinology 13 (1929), 388 - 392
  
28. Joslin, E.P., L.J. Dublin, H.H. Marks:  
Studies in diabetes mellitus.  
IV Etiology. Amer. J. med. Sci. 192 (1936), 9 - 23
  
29. Keiding, N.R., G.v. Mann, H.F. Root, E.Y. Lawry,  
and A. Marble:  
Serum lipoproteins and cholesterol levels and in  
young patients with diabetes in relation to vascular  
complications.  
Diabetes 1 (1952), 434
  
30. Klör, U., H.R. Mertens, W.v. Eimeren, H.O. Wack,  
H.H. Ditschuneit, H. Ditschuneit:  
Die Häufigkeit von Hyperlipoproteinämien im  
Krankengut der Univ.-Klinik Ulm.  
Kongreßverhandlungen der deutschen Gesellschaft  
für Inn. Med. 78 (1971), 1349 - 1352

31. Külz, E.:  
Klinische Erfahrungen über Diabetes mellitus.  
Bearb. v. Rumpf, Adelhoff, Sandmeyer, G. Fischer,  
Jena 1899
32. Lewin, A.J.:  
Zur Kenntnis des Lipidstoffwechsels bei  
deprankrætomierten Hunden.  
Z. ges. exp. Med. 96 (1935), 548
33. Lieberman, C.:  
Chem. Ber. 18 (1885), 1803 und  
Burchard, C.:  
Chem. Ber. 61 (1890), 25  
(Mercko-Test-Cholesterin der Fa. E. Merck, Darmstadt)
34. Lowy, A.D.I.R., I.H. Barack, and Z. Hrubec:  
A study of serum lipoprotein and cholesterol  
determinations in 901 diabetics.  
Diabetics 6 (1957), 342
35. Man, E.B., and J.P. Peters:  
Lipoids of serum in diabetics acidosis.  
J. clin. Invest. 13 (1934), 237
36. Mariet (1799): in: Eggstein, M.:  
Diabetes und Fett.  
Med. Welt 14 (1967), 843 - 851
37. Melani, F.:  
Insulin im Blut.  
Habil. Schrift, Ulm 1968
38. Morris, J.H., D.A. West, and R.E. Bolinger:  
Effect on oral sulfonyl urea on plasma tri-  
glycerides in diabetes.  
Diabetes 13 (1964), 87
39. New, M.J., T.N. Roberts, E.L. Bierman, and  
T. T. Header.

The significance of blood lipids alterations in diabetes mellitus.

Diabetes 12 (1963), 208 - 212

40. Paullin, J.F., and H.C. Samps:

A study of glucose tolerance test in the obese.  
South med. J. (Bghm. Ala.) 15 (1922), 249

41. Pfeiffer, E.F.:

Statik und Dynamik der Insulinsekretion bei  
Diabetes, Proto-Diabetes und Adipositas.  
Handbuch des Diabetes mellitus. Bd. II, hrsg.v. E.F.  
Pfeiffer, Lehmanns Verlag, München 1971

42. Rudas, B.:

Diabetische Fettstoffwechselstörungen.  
Fortschritte der Medizin 89 (1970), 67 - 69

43. Sailer, S., F. Sandhofer und H. Braunsteiner:

Overweight and triglycerid level in normal  
persons and patients with diabetes mellitus.  
Metabolism., Vol. XV (1966), 135 - 137

44. Sailer, S., H. Sandhofer, H. Braunsteiner:

Beziehungen zwischen Blutzuckerspiegel, Umsatzrate  
der freien Fettsäuren und Fettsäureeinbau in Plas-  
matriglyceride bei Diabetikern.  
Klin. Wschr. 45 (1967), 86 - 91

45. Sailer, S., F. Sandhofer und H. Braunsteiner:

Diabetes mellitus und Hyperlipidämie.  
Handbuch des Diabetes mellitus. Bd. II, hrsg.v.  
E.F. Pfeiffer, Lehmanns Verlag München 1971

46. Sailer, S.:

Kinetik von freien Fettsäuren und Triglyceriden  
bei Hyperlipoproteinämien.  
Münch. med. Wschr. 115, Nr. 15 (1973), 620 - 624

47. Schwandt, P.:  
Die Hyperlipoproteinämien: Bedeutung, Diagnose,  
Therapie.  
Internist 12 (1971), 481 - 487
48. Tarnowski, W.:  
Die Pathogenese der diabetischen Fett-  
stoffwechselstörung (I).  
Med. Welt 36 (1966), 1859 - 1864
49. Tannhäuser, S.J.:  
Serum lipids and their value in diagnosis.  
New Engl. J. Med. 237 (1947), 515 - 546
50. Tuller, E.F., G.F. Mann, F. Schertenleib,  
C.B. Roehrig, and R.F. Root:  
Effect of diabetic acidosis and coma upon the  
serum lipoproteins and cholesterol.  
Diabetes 3 (1954), 279
51. Zöllner, N., K. Kirsch:  
Über die quantitative Bestimmung von Lipoiden  
(Mikromethode) mittels der vielen natürlichen  
Lipoiden (aber bekannten Plasmalipoiden) gemein-  
samen Sulphosphovanillin-Reaktion.  
Zschr. ges. exp. Med. 135 (1962), 545

An dieser Stelle sei Herrn Professor Dr. med.  
L. Demling für die Übernahme des Referates  
herzlichst gedankt.

Für die Überlassung des Themas und die Unter-  
stützung, die mir bei der Durchführung dieser  
Arbeit jederzeit zuteil wurde, sage ich Herrn  
Oberarzt Priv.-Doz. Dr. med. W. Grabner  
meinen ganz besonderen Dank.



## L e b e n s l a u f

Ich, Rainer Georg W o l f r u m , wurde am 24.04.1948 als zweites Kind des prakt. Arztes, Dr. Gustav Wolfrum und seiner Ehefrau, der prakt. Ärztin, Dr. Anneliese Wolfrum, geb. Hofstätter, in Bamberg geboren. Seit dem 11.4.1948 ist mein Hauptwohnsitz Naila, wo ich am 1.9.1954 in die Volksschule eintrat, die ich 5 Jahre besuchte. Am 1.9.1959 trat ich in das Jean-Paul-Gymnasium Hof ein, das ich am 23.7.1968 nach erfolgreich abgelegter Reifeprüfung wieder verließ. Am 1.10.1968 wurde ich zur Ableistung des Grundwehrdienstes nach Oberviechtach eingezogen, von wo ich nach dreimonatiger Grundausbildung nach Amberg versetzt wurde. Da ich mich inzwischen entschlossen hatte, Humanmedizin zu studieren und mich bei der ZRS in Hamburg um einen Studienplatz an den Universitäten Erlangen-Nürnberg, Würzburg und München beworben hatte, wurde ich am 30.4.1969 nach Erhalt des Zulassungsbescheides zum Medizinstudium an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg aus dem Wehrdienst vorzeitig entlassen und nahm das Medizinstudium im Sommersemester 1969 an ebengenannter Universität auf.

Am 27.2.1970 bestand ich das Vorphysikum und am 5.8.1971 das Physikum. Nach insgesamt 12 Studien- bzw. Fachsemestern (fünf vorklinische, sieben klinische), die ich alle an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg ableistete, bestand ich am 8.7.1975 an ebengenannter Universität das medizinische Staatsexamen.





**Offsetdruck-Fotodruck**

---

J. Hogl, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109 (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990